

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO



“EFECTO DEL PARICALCITOL ORAL SOBRE EL  
HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES  
NEFRÓPATAS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL SAN JUAN  
DE DIOS EN EL PERÍODO ENERO 2018 A DICIEMBRE  
2018”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de  
Estudios de Posgrado de Medicina Interna para optar al grado y título  
de Especialista en Medicina Interna

WUENG SHANG CHAN CHEN

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

### Dedicatoria

Este logro se lo dedico a las personas que estuvieron a mi lado en todo momento. A mis padres Yan Ping Chen y Wai Pon Chan porque su vivo ejemplo de esfuerzo y dedicación me han enseñado a mantenerme firme ante las adversidades. A mi hermana Pouchi Chan, quien es la persona que más admiro; su valentía, sabiduría y el amor expresado en todo lo que hace han sembrado en mí el querer ser una mejor persona.

## **Agradecimientos**

Quiero agradecer primeramente a Dios, pues es el que hace todo esto posible, a mi familia, quienes a la distancia me enseñan que lo bueno siempre llega, tarde o temprano.

A mis amigos por el apoyo incondicional. Especialmente quiero agradecer a Leonardo Barboza, Alejandro Callau, Ana Caldwell y a Silvia Jiménez por estar presentes en los mejores y peores momentos.

Agradecerle a Diego Arley, por su amistad y por el gran aporte brindado a este proyecto.

Al Dr. Allan Ramos Esquivel por sus enseñanzas y por la amabilidad de ser el tutor de este proyecto de graduación.

Agradezco al equipo del Servicio de Nefrología del Hospital San Juan de Dios, así como a los profesores por su trato amable, por compartir sus enseñanzas a lo largo de mi proceso de formación y por ser partícipes de esta etapa tan linda que es la residencia.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna”.

Dr. Allan Ramos Esquivel  
**Tutor Académico**

Dr. José Acuña Feoli  
**Coordinador local**  
**Hospital San Juan de Dios**

Dr. Stanley Grant Vega  
**Coordinador Local Posgrado**  
**Hospital Dr. Rafael A. Caderón**  
**guardia**

Dr. Julián Peña Varela  
**Coordinador Local Posgrado**  
**Hospital México**

Dr. Daniel Murillo Castro  
**Coordinador Nacional**  
**Posgrado Medicina Interna**

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	v
Lista de Cuadros.....	vi
Lista de tablas .....	vi
Lista de Gráficos .....	vii
Lista de Abreviaturas.....	viii
CAPITULO I.....	1
MARCO TEÓRICO.....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
PROPÓSITO DEL ESTUDIO.....	8
OBJETIVOS .....	9
OBJETIVO GENERAL .....	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	9
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	9
Diseño y Procedimiento .....	10
CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS.....	11
IDENTIFICACIÓN DE PARTICIPANTES, RECLUTAMIENTO Y CONSENTIMIENTO ..	14
CAPÍTULO II.....	15
RESULTADOS.....	15
CAPÍTULO III.....	23
DISCUSIÓN.....	23
CAPÍTULO IV .....	27
LIMITACIONES.....	27
CAPÍTULO V .....	29
CONCLUSIONES .....	29
CAPÍTULO VI .....	31
RECOMENDACIONES .....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
ANEXOS .....	35

## RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública en todo el mundo. La prevalencia continúa en aumento como reflejo de un incremento en la población adulta mayor y de los pacientes con diabetes e hipertensión.

El hiperparatiroidismo secundario es una complicación de la ERC que se asocia a alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas, con aumento de la mortalidad cardiovascular. Dentro de las terapias farmacológicas para el hiperparatiroidismo secundario se encuentran los agonistas selectivos de la vitamina D, que han probado ser eficaces y al mismo tiempo seguros.

Objetivo: establecer el efecto del paricalcitol oral sobre el hiperparatiroidismo secundario en los pacientes nefrópatas del Hospital San Juan de Dios.

Métodos: Es un estudio observacional y retrospectivo, unicéntrico.

Resultados: La población de pacientes con hiperparatiroidismo secundario es predominantemente masculina, con una edad media de 56 años. La mayoría en estadio 5D y asociaron diabetes e hipertensión como comorbilidades. Se documentó una disminución significativa en los valores de PTH a los 6 meses de tratamiento con una discreta elevación en los niveles de Ca y P, sin mostrar significancia estadística.

Conclusión: El paricalcitol oral es efectivo y seguro en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario.

## Lista de Cuadros

<b>NÚMERO</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
1	Características clínicas de los pacientes nefrópatas tratados con paricalcitol oral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero a diciembre de 2018.	16
2	Distribución de la edad, tiempo de diagnóstico y ajuste de dosis de los pacientes nefrópatas tratados con paricalcitol oral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero a diciembre de 2018.	18
3	Distribución de los valores de fósforo pre y post tratamiento de los pacientes nefrópatas tratados con paricalcitol oral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero a diciembre de 2018	20
4	Distribución de los valores de calcio pre y post tratamiento de los pacientes nefrópatas tratados con paricalcitol oral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero a diciembre de 2018	21

## Lista de tablas

<b>NÚMERO</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
1	Variables del estudio	11

## Lista de Gráficos

<b>NÚMERO</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
1	Comparación de los valores de PTH pre y post tratamiento de los pacientes nefrópatas tratados con paricalcitol oral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero a diciembre de 2018	19
2	Comparación de los valores de fósforo pre y post tratamiento de los pacientes nefrópatas tratados con paricalcitol oral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero a diciembre de 2018.	21
3	Comparación de los valores de calcio pre y post tratamiento de los pacientes nefrópatas tratados con paricalcitol oral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero a diciembre de 2018.	22



## Lista de Abreviaturas

ERC	Enfermedad renal crónica
CKD-MBD	Alteración mineral ósea asociada a la enfermedad renal crónica
Ca	Calcio
P	Fósforo
PTH	Hormona paratiroidea
FGF 23	Factor de crecimiento fibroblástico 23
CaSR	Receptor sensible a Calcio
VDR	Receptor de vitamina D
HPTS	Hiperparatiroidismo secundario
ASVD	Agonista selectivo de vitamina D
HSJD	Hospital San Juan de Dios
DPCA	Diálisis peritoneal crónica ambulatoria
PTHi	Hormona paratiroidea intacta
Estadio 5D	Estadio 5 en diálisis
TFG	Tasa de filtración glomerular

# CAPITULO I

## MARCO TEÓRICO

## CAPÍTULO I

### INTRODUCCIÓN

Los patrones de morbilidad por enfermedad alrededor del mundo han cambiado, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Para el siglo XX las enfermedades infecciosas representaron la mayor causa de muerte y discapacidad. En el siglo actual, las enfermedades no infecciosas son la principal causa de morbilidad. <sup>1</sup>

La ERC es un problema de salud pública en todo el mundo debido a su impacto en la salud y la economía. Puede progresar hacia un estadio terminal con necesidad de diálisis y/o trasplante renal, con un efecto considerable sobre la calidad de vida y la supervivencia, así como el costo del tratamiento médico.<sup>1-3</sup>

La prevalencia de pacientes con ERC continúa en aumento como reflejo de un incremento en la población adulta mayor y de los pacientes con diabetes e hipertensión. <sup>4</sup>

A medida que progresa la ERC se asocia una serie de complicaciones, entre ellas un aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular, hiperlipidemia, anemia y alteración en el metabolismo mineral óseo. El término “alteración mineral ósea asociada a la ERC (CKD-MBD)” integra todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extra esqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC como una entidad sistémica. Se manifiesta por una o por la combinación de las siguientes manifestaciones, que, en conjunto, se asocian a un pobre pronóstico:<sup>4-6</sup>

1. Anormalidades del calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D.
2. Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto.
3. Calcificaciones vasculares o de tejidos blandos

La CKD-MBD, al promover la calcificación vascular, aumenta significativamente la mortalidad de causa cardiovascular en pacientes con ERC y diálisis.<sup>4-7</sup>

Los cambios en la arquitectura ósea ocurren ya sea por un aumento en el recambio óseo o una disminución del mismo. La osteodistrofia renal se refiere al espectro de cambios histológicos. Esta se clasifica en 4 fenotipos: osteítis fibrosa quística (alto recambio óseo con hiperparatiroidismo secundario), osteomalacia (bajo recambio óseo con inadecuada mineralización debido a baja síntesis de vitamina D), hueso adinámico (recambio óseo disminuido por supresión excesiva de glándulas paratiroides) y osteodistrofia mixta.<sup>4</sup>

El riñón tiene un rol fundamental en la regulación del metabolismo mineral, de manera que en insuficiencia renal se da una alteración progresiva del Ca, P, PTH, Vitamina D y factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23).<sup>6-8</sup>

Niveles bajos de Ca extracelular constituyen el principal estímulo para la secreción de PTH. En un intento para prevenir la hipocalcemia se produce una hiperplasia de paratiroides con una consecuente elevación de PTH. En la enfermedad renal crónica, los niveles plasmáticos de Ca disminuyen debido a: 1) reducción en la producción renal de calcitriol (metabolito activo de la vitamina D, debido a elevación de FGF23) y 2) resistencia a nivel óseo a la acción de la PTH. Asimismo, la excreción renal de P es limitada, el aumento en los niveles de P estimula la producción de FGF23 por los osteoclastos y osteoblastos. Los niveles altos de P extracelular, así como niveles bajos de calcitriol directamente estimulan la producción de PTH y la inducción de hiperplasia paratiroidea (hiperparatiroidismo secundario).<sup>6-8</sup>

Una característica de la hiperplasia de paratiroides de etiología urémica es la expresión reducida de receptores sensible a Ca (CaSR) y de vitamina D (VDR) lo que hace a la glándula menos sensible a la acción inhibitoria de Ca y calcitriol.

Más recientemente se mostró que estas células tienen un receptor para FGF23, GFGR-Klotho. A través del cual, el FGF23 reduce la producción de PTH en las

células paratiroides normales. En la presencia de hiperplasia, se da una regulación hacia la baja de este receptor, causando resistencia al efecto inhibitorio.<sup>6-8</sup>

El control de los niveles de PTH representa una meta terapéutica en los pacientes con ERC, particularmente aquellos en estadio terminal con requerimiento de diálisis.

En cuanto al manejo del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) en ERC estadio 3 y 4, se enfoca en la prevención de la hiperfosfatemia y restaurar los niveles de calcitriol a rangos normales. En ERC avanzada, incluyendo pacientes en diálisis, la estrategia es reducir los niveles séricos de P utilizando ligandos de P, así como disminuir la secreción de PTH con la administración de calcimiméticos o análogos de vitamina D. La paratiroidectomía es una opción en aquellos casos severos resistentes a terapia médica.

6-8

En HPTS, la terapia con vitamina D activa ha mostrado aumentar la sensibilidad de la glándula paratiroides al calcio. Como se menciona previamente, la hipocalcemia es la principal causa de HPTS, un beneficio adicional del uso de calcitriol es la normalización del Ca sérico, sin embargo, si se presenta hipercalcemia, aumenta el riesgo de calcificaciones extraóseas.<sup>8</sup>

Con el objetivo de mejorar el control de los niveles de PTH, se introducen nuevos agonistas de VDR y calcimiméticos que permiten, no solo el tratamiento de pacientes con HPTS severo resistentes al calcitriol, además de un control más efectivo de los parámetros de laboratorio relacionados a CKD-MBD.<sup>5</sup>

Los agonistas selectivos de vitamina D (ASVD) como el paricalcitol y maxacalcitol tienen la particularidad de tener un efecto más selectivo sobre la glándula paratiroides en comparación con el hueso y el tracto gastrointestinal, disminuyendo el riesgo de hipercalcemia y/o hiperfosfatemia.<sup>5,7-9</sup> Por su parte, el paricalcitol presenta una absorción intestinal de calcio y fósforo, así como una movilización de calcio del hueso 10 veces menor.<sup>10</sup> Lo anterior se produce por las interacciones selectivas de los ASVD con la familia de coactivadores, los cuales modifican la

expresión de genes, dando como resultado efectos selectivos en distintas células y tejidos. Así mismo, actúa sobre tejidos involucrados en el proceso de calcificación vascular y el desarrollo de enfermedad arterial coronaria. Con la tecnología de microarreglo de ADN, se evaluó el perfil de expresión genética en células de músculo liso de arteria coronaria en humanos incubadas con calcitriol o paricalcitol, a pesar de que la mayoría del perfil fue similar, paricalcitol activa e inactiva diferentes genes en comparación con calcitriol. <sup>7</sup>

El paricalcitol está indicado para la prevención y el tratamiento del HPTS en pacientes con ERC, se encuentra disponible en la formulación intravenosa (ERC estadio 5) y oral (ERC estadio 3-5).

Tres estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, evaluaron la eficacia del paricalcitol oral en el tratamiento del HPTS en 220 pacientes en estadios 3 y 4 de ERC. Dos de esos estudios evaluaron el régimen de administración 3 veces por semana (2-4 µg), mientras que uno evaluó el régimen diario de 1-2 µ. Las dosis fueron ajustadas de acuerdo al cambio en los niveles de PTH intacta. A los pacientes se les permitió recibir ligandos de fósforo y/o suplementos con calcio durante el estudio. El punto final primario fue la reducción de 30% o más en el nivel de PTH respecto al nivel basal en al menos dos intervalos de estudio consecutivos. El punto final de seguridad fue la determinación de 2 calcemias consecutivas por encima de 11 mg/dl. El punto primario se alcanzó en 88% de los pacientes con paricalcitol versus 13% en el grupo placebo. Los pacientes tratados con paricalcitol también demostraron una reducción significativa en los marcadores de recambio óseo (fosfatasa alcalina específica de hueso, osteocalcina sérica y piridinolina urinaria), los cuales indican un efecto beneficioso. La incidencia de hipercalcemia, hiperfosfatemia y producto calcio-fósforo elevado no fueron significativas entre los grupos, así como los parámetros de función renal, estos datos indican que el paricalcitol oral es eficaz y bien tolerado en pacientes con ERC estadios 3 y 4.<sup>7,10</sup>

Varios estudios han demostrado la asociación entre la deficiencia de calcitriol y ERC, sugiriendo que esta vitamina es esencial para el mantenimiento de la función e integridad de las células tubulares y del parénquima renal.<sup>7</sup>

Tan y colegas encontraron que el paricalcitol atenúa significativamente la fibrosis renal intersticial, medido por la reducción en el volumen intersticial, disminución en la deposición de colágeno, fibronectina, así como colágeno tipo I y II en un modelo animal con nefropatía obstructiva.<sup>11</sup>

A pesar de que la información es limitada al comparar agonistas de la vitamina D, existen estudios que comparan la eficacia al cambiar de un fármaco intravenoso a otro en el paciente en hemodiálisis. Dos estudios cruzados unicéntricos compararon la eficacia en pacientes que cambiaron de calcitriol a paricalcitol, luego de 6 meses de tratamiento (n=73) o un año (n=59). En cada estudio, el tratamiento con paricalcitol a dosis equivalentes presentó niveles significativamente menores de PTH intacta, calcio, fósforo, producto calcio-fósforo. En el estudio a 2 años (1 año de tratamiento con cada fármaco) el paricalcitol se asoció con menos episodios de hipercalcemia e hiperfosfatemia de manera significativa.<sup>12</sup>

La evidencia sugiere que el tratamiento con agonistas del receptor de vitamina D se asocia con mejoría en la supervivencia en pacientes con ERC en comparación con no recibir el tratamiento. Adicionalmente, la evidencia está a favor de la terapia con ASVD (paricalcitol) versus no selectivos.

El estudio Dialysis Outcomes and Practice Patterns evidenció que la terapia con agonistas del receptor de vitamina D de cualquier clase, se asociaba con una reducción significativa del riesgo de mortalidad por cualquier causa en pacientes con HPTS severo. Específicamente la terapia con paricalcitol asoció una tasa de mortalidad significativamente menor comparada con agonistas no selectivos.<sup>13</sup>

Los intervalos de monitorización sugeridos por las guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) se agrupan por estadios: a) estadio 3: Ca y P cada 6-12 meses; b) estadio 4: Ca y P cada 3-6 meses; c) estadio 5: Ca y P cada 1-3 meses. Puede ser necesaria una mayor frecuencia en pacientes bajo tratamiento

con calcimiméticos o derivados de la vitamina D, especialmente en etapas de titulación de dosis. <sup>6</sup>

Los valores séricos de PTHi (rango normal 10-65 pg/ml) son el parámetro bioquímico que mejor se correlaciona con las lesiones histológicas de HPTS, especialmente con la actividad osteoblástica.

Niveles de PTHi > 450-500 pg/ml son indicativos de enfermedad ósea de alto remodelado, concretamente la osteítis fibrosa o forma mixta, y excluyen prácticamente la enfermedad de bajo remodelado con una elevada especificidad.

Niveles de PTHi < 100-120 pg/ml se asocian con enfermedad ósea de bajo remodelado (forma adinámica u osteomalacia) con un valor predictivo cercano al 90%. <sup>6</sup>

Los niveles de PTH deben medirse en estadios 3-4 cada 6-12 meses en función del valor basal y del grado de progresión de la ERC. En estadio 5 (incluyendo 5D) cada 3-6 meses según se recomienda en las guías KDIGO. <sup>6</sup>



## PROPÓSITO DEL ESTUDIO

### 1. Pregunta a estudiar

¿Cuál es el efecto del paricalcitol oral sobre el hiperparatiroidismo secundario en pacientes nefrópatas del Hospital San Juan de Dios, y analizar si este efecto es estadísticamente significativo?

#### a. Población (características):

Pacientes con hiperparatiroidismo secundario del Hospital San Juan de Dios que inician tratamiento con paricalcitol oral en el período enero 2018 a diciembre 2018.

#### b. Objeto de estudio:

Niveles séricos de PTH, calcio y fósforo en pacientes en tratamiento con paricalcitol oral del Hospital San Juan de Dios de enero 2018 a diciembre 2018.

#### c. Comparaciones: no procede

#### d. Resultados esperables:

Descenso en el nivel de PTH con poca variación en los niveles séricos de calcio y fósforo

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

- Establecer el efecto del paricalcitol oral sobre el hiperparatiroidismo secundario en los pacientes nefrópatas del Hospital San Juan de Dios en el período enero 2018 a diciembre 2018.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características epidemiológicas de la población en estudio.
- Determinar la variación temporal en los niveles séricos de PTH, calcio y fósforo en los pacientes en tratamiento con paricalcitol oral.
- Establecer si el uso de paricalcitol oral muestra una significancia estadística en el manejo de la PTH.

### CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se captaron pacientes de la consulta externa de nefrología del Hospital San Juan de Dios con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en tratamiento con paricalcitol oral desde enero 2018 a diciembre 2018.

Los criterios de inclusión fueron:

- Rango de edad: igual o mayor a 18 años
- Género: sin restricción
- Etnia: sin distinción
- Inclusión de clases vulnerables: Las condiciones de vulnerabilidad no afectaron la selección de pacientes, siempre y cuando cumplieran los criterios de inclusión y exclusión.

- Pruebas de laboratorio y gabinete: no se solicitó ninguna prueba adicional a aquellas que fueron requeridas o realizadas por los médicos tratantes de forma rutinaria en la práctica diaria.

El criterio de exclusión fue la imposibilidad de localizar el expediente físico.

## Diseño y Procedimiento

### 1. Diseño del estudio y generación de grupos de comparación

Comprende un estudio observacional retrospectivo, que identificó pacientes en el servicio de Nefrología del HSJD que empleaban el medicamento paricalcitol oral. Posteriormente, se evaluó el expediente médico de cada paciente en el Servicio de Archivo del HSJD, recolectando las variables de interés y procediendo con el análisis de los datos.

### 2. Cegamiento: no aplicó

### 3. Descripción de los procedimientos aplicados a seres humanos

No se realizó ningún procedimiento a seres humanos. Todas las variables se recolectaron directamente del expediente clínico por lo que no se tuvo contacto directo con el paciente.

## CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

Tabla 1. Variables del estudio

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>	<b>Fuente de verificación</b>	<b>Codificación</b>
Sexo	Cualitativa	Ordinal	Masculino Femenino	Expediente clínico	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Cuantitativa	Nominal	Años cumplidos al momento de atención en la consulta externa de nefrología	Expediente clínico	Años cumplidos
Hipertensión arterial	Cualitativa	Ordinal	Antecedente documentado en el expediente clínico de hipertensión arterial	Expediente clínico	Si/ No
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Ordinal	Antecedente documentado en el expediente clínico de Diabetes Mellitus	Expediente clínico	Si/ No
Enfermedad tiroidea	Cualitativa	Ordinal	Antecedente documentado en el expediente clínico de enfermedad tiroidea	Expediente clínico	Si/ No

Enfermedad renal crónica	Cualitativa	Ordinal	Antecedente documentado en el expediente clínico de enfermedad renal crónica	Expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de diagnóstico (meses)</li> <li>• Estadío: 3/4/5</li> </ul>
Terapia de sustitución renal	Cualitativa	Ordinal	Antecedente documentado en el expediente clínico de inicio de terapia de sustitución renal	Expediente clínico	Si/ No
Hiperparatiroidismo secundario	Cualitativa	Ordinal	Antecedente documentado en el expediente clínico de hiperparatiroidismo secundario	Expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de tratamiento (meses)</li> <li>• PTH &gt; 450 pg/ml</li> </ul>
PTH	Cuantitativa	Nominal	Valores de PTH en pg/ml documentados en el expediente clínico Comparación en los valores de PTH al inicio del tratamiento y a los 6 meses	Expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valores de PTH (pg/ml) previo a tratamiento (#2) y a los 6 meses postratamiento (#2)</li> <li>• Variación en el valor de PTH (pg/ml) a los 6 meses</li> </ul>

					de tratamiento
Calcio	Cuantitativa	Nominal	Valores de calcio en mg/dL documentados en el expediente clínico	Expediente clínico	Valores de calcio (mg/dL) previo a tratamiento (#2) y a los 6 meses postratamiento (#2)
Fósforo	Cuantitativa	Nominal	Valores de fósforo en mg/dL documentados en el expediente clínico	Expediente clínico	Valores de fósforo (mg/dL) previo a tratamiento (#2) y a los 6 meses postratamiento (#2)

# 1. Método para el análisis de datos.

Las variables cualitativas se expresarán como distribuciones de frecuencia absolutas y relativas (porcentajes) y las variables cuantitativas (continuas) por medio de medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar, rango, mínimo, máximo).

## **2. Cálculo del tamaño muestral:**

Se trabajó con la población total que cumplió con los criterios expuestos durante el periodo señalado.

## **IDENTIFICACIÓN DE PARTICIPANTES, RECLUTAMIENTO Y CONSENTIMIENTO**

### **1. Método de identificación y reclutamiento**

- a. Se realizó mediante la identificación de los pacientes en la lista de tratamiento del departamento de nefrología
- b. Se procedió a revisar cada uno de los expedientes. Se tomarán datos tanto clínicos, de laboratorio e intervenciones realizadas.

### **2. Protocolos paralelos**

No hubo protocolos paralelos.

### **3. Competencia del participante**

No hubo contacto con el participante, ya que toda la información fue recolectada del expediente clínico.

## CAPÍTULO II

### RESULTADOS



## CAPÍTULO II

### RESULTADOS

Durante el período de enero a diciembre del 2018 se registraron en total 17 pacientes de la consulta de nefrología del Hospital San Juan de Dios (HSJD), a quienes se les realizó la solicitud de tratamiento con paricalcitol oral. Del total se excluyeron 7 pacientes, de los cuales 2 fallecieron previo al inicio del tratamiento, 4 iniciaron tratamiento posterior al período de estudio y no fue posible localizar el expediente físico en un paciente, resultando en una cantidad final de 10 pacientes.

De los pacientes incluidos en el estudio, hay un predominio del género masculino. Dentro de las comorbilidades asociadas, la mayoría presenta hipertensión; en lo que respecta a estadio de ERC, la mayoría se encuentra en estadio 5 y en terapia de sustitución renal (DPCA).

Con respecto a la dosis de paricalcitol, el 60% inició con 4 mcg al día tres veces por semana y fue necesario ajustar la dosis en la mitad de los pacientes (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Características clínicas de los pacientes nefrópatas tratados con paricalcitol oral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero a diciembre de 2018.

Variable	Cantidad (n=10)
<b>Género</b>	
Femenino	3
Masculino	7
<b>Hipertensión</b>	
No	4
Sí	6
<b>DM tipo 2</b>	
No	8
Sí	2
<b>Enf. Tiroidea</b>	

No	7
Sí	3
<b>Estadios de ERC</b>	
I	0
II	0
III	0
IV	1
V	9
<b>Terapia de sustitución renal</b>	
No	2
DPCA	8
<b>Dosis inicial de paricalcitol</b>	
2 mcg L-M-V	4
4 mcg L-M-V	6
<b>Ajuste de dosis paricalcitol</b>	
No	5
Sí	5
<b>Dosis final de paricalcitol</b>	
2 mcg L-M-V	3
2 mcg L-J	1
4 mcg L-M-V	5
6 mcg L-M-V	1

---

Fuente: expediente clínico de los pacientes nefrópatas del servicio de nefrología del HSJD

Los pacientes se encuentran en un rango de edad entre 45-71 años con una media de 56.6 años. En cuanto al tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la ERC al inicio del tratamiento, la media fue de 49,4 meses y el tiempo para el ajuste de dosis de paricalcitol fue de 9,8 meses la media (cuadro 2).

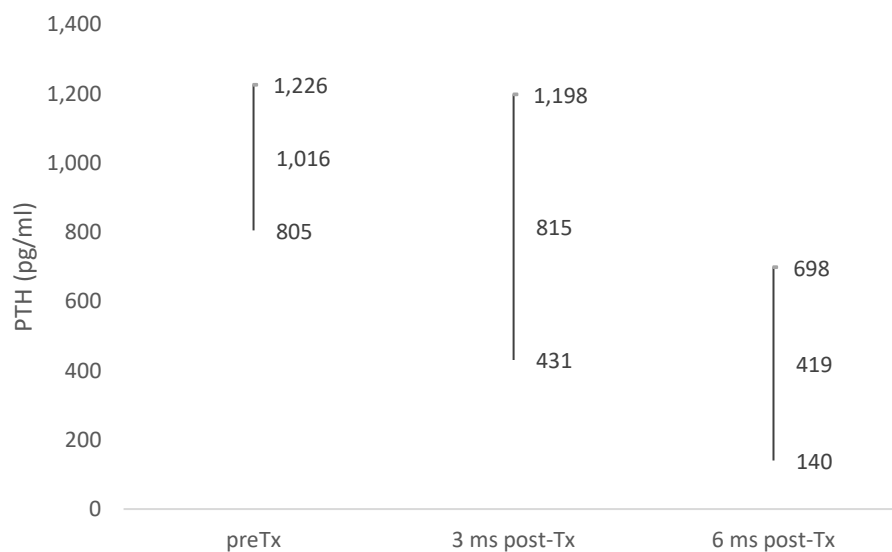
**Cuadro 2.** Distribución de la edad, tiempo de diagnóstico y ajuste de dosis de los pacientes nefrópatas tratados con paricalcitol oral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero a diciembre de 2018.

Medida	Edad	Tiempo del	Tiempo para
		diagnóstico	ajuste de
		(meses)	dosis
			(meses)
n	10	10	5
Media	56,6	49,4	9,8
Desviación			
estándar	8,3	34,4	6,5
Mínimo	45,0	18,0	3,2
Máximo	71,0	139,0	17,7
P25	49,0	30,8	3,7
P50	56,0	42,0	8,6
P75	64,5	56,8	16,6

Fuente: expediente clínico de los pacientes nefrópatas del servicio de nefrología del HSJD

Al realizar la comparación de los valores de PTH previo y posterior al inicio del tratamiento, se observa una disminución más marcada a los 6 meses de tratamiento, con una reducción absoluta de 597 pg/ml en el valor promedio de ambos momentos (gráfico 1).

**Gráfico 1.** Comparación de los valores de PTH pre y post tratamiento de los pacientes nefrópatas tratados con paricalcitol oral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero a diciembre de 2018.



Valor de  $p = 0,009$

Fuente: expediente clínico de los pacientes nefrópatas del servicio de nefrología del HSJD

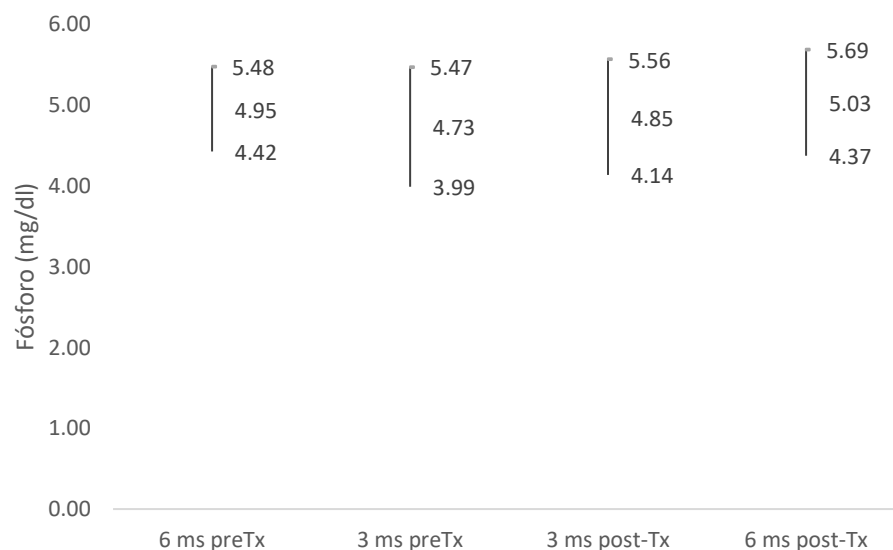
Al realizar el análisis de los valores séricos de fósforo tomados antes y después del inicio del tratamiento, la media oscila entre 4,73 y 5,03 mg/dl (cuadro 3, gráfico 2). Respecto a los valores de calcio en ese mismo contexto, la media oscila entre 8,52 y 9,11 mg/dl (cuadro 4, gráfico 3).

**Cuadro 3.** Distribución de los valores de fósforo pre y post tratamiento de los pacientes nefrópatas tratados con paricalcitol oral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero a diciembre de 2018.

<b>Medida</b>	<b>Fósforo 3    Fósforo 6</b>			
	<b>Fósforo 6 ms preTx</b>	<b>Fosforo 3 ms preTx</b>	<b>ms post- Tx</b>	<b>ms post- Tx</b>
n	10	10	10	10
Media	4,95	4,73	4,85	5,03
Desviación estándar	0,74	1,04	1,00	0,92
Mínimo	3,60	2,90	3,00	3,60
Máximo	5,90	6,30	6,10	6,50
P25	4,25	3,83	4,03	4,35
P50	5,10	4,90	5,00	5,05
P75	5,53	5,63	5,63	5,60

Fuente: expediente clínico de los pacientes nefrópatas del servicio de nefrología del HSJD

**Gráfico 2.** Comparación de los valores de fósforo pre y post tratamiento de los pacientes nefrópatas tratados con paricalcitol oral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero a diciembre de 2018.



Valor de  $p = 0,899$

Fuente: expediente clínico de los pacientes nefrópatas del servicio de nefrología del HSJD

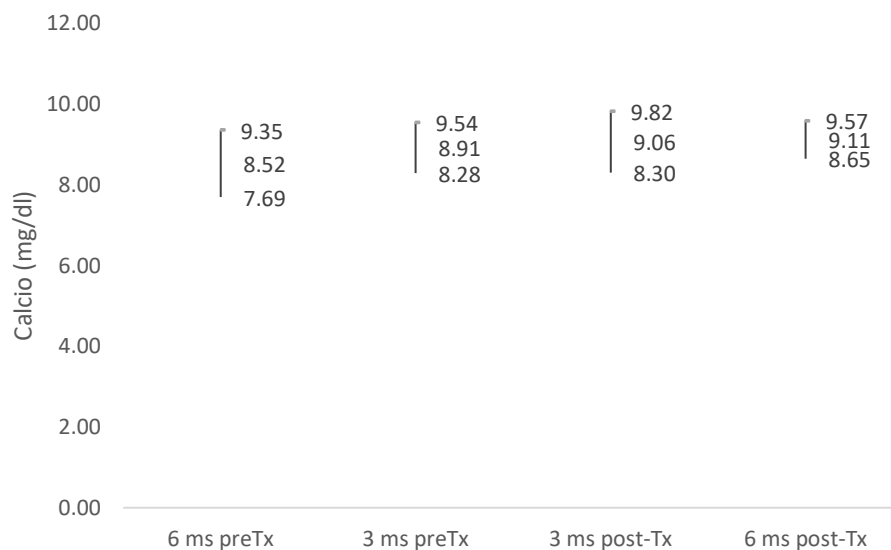
**Cuadro 4.** Distribución de los valores de calcio pre y post tratamiento de los pacientes nefrópatas tratados con paricalcitol oral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero a diciembre de 2018.

Medida	Calcio 6 ms preTx	Calcio 3ms preTx	Calcio 3ms post-Tx	Calcio 6 ms post-Tx
n	10	10	10	10
Media	8,52	8,91	9,06	9,11
Desviación estándar	1,16	0,88	1,06	0,65

Mínimo	6,80	7,20	6,80	8,10
Máximo	10,00	10,10	10,40	10,00
P25	7,50	8,33	8,65	8,53
P50	8,50	9,15	8,95	9,20
P75	9,63	9,48	10,20	9,65

Fuente: expediente clínico de los pacientes nefrópatas del servicio de nefrología del HSJD

**Gráfico 3.** Comparación de los valores de calcio pre y post tratamiento de los pacientes nefrópatas tratados con paricalcitol oral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero a diciembre de 2018.



Valor de  $p = 0,513$

Fuente: expediente clínico de los pacientes nefrópatas del servicio de nefrología del HSJD

## CAPÍTULO III

### DISCUSIÓN



## CAPÍTULO III

### DISCUSIÓN

Dentro de las características epidemiológicas obtenidas de este estudio, la edad media de diagnóstico de la ERC fue de 56 años, con un predominio del género masculino, datos que coindicen con la epidemiología internacional, donde la incidencia de la ERC se asocia con el envejecimiento poblacional; el género masculino con ERC presenta un deterioro más rápido de la función renal y progresión de la enfermedad.<sup>14</sup>

La mayoría de los pacientes en este estudio presentó hipertensión arterial y/o diabetes como comorbilidades asociadas, que a saber, son las principales causas de ERC<sup>1</sup>, esta es una enfermedad multifactorial.

De acuerdo a la clasificación de la ERC, la gran mayoría de los pacientes en tratamiento con paricalcitol oral se encontraron en estadio 5, asimismo, la mayoría tiene terapia de sustitución renal. Los niveles séricos de PTH previo al inicio de tratamiento fueron superiores a 500 pg/ml, con un promedio de 1016 pg/ml. Al revisar las guías internacionales, la prevalencia de valores séricos de PTH por encima del límite superior normal va en aumento conforme se reduce la tasa de filtración glomerular (TFG). A pesar de ello, es desconocido el nivel óptimo de PTH en pacientes prediálisis. En estadio 5D, se recomiendan rangos entre 150-300 pg/ml e inicio de tratamiento con compuestos de vitamina D activa si los niveles superan estos rangos.<sup>6,15,16</sup> Dado lo anterior, los pacientes del estudio tienen indicación para inicio de tratamiento con paricalcitol oral.

Con respecto al régimen de dosificación, en el estudio la dosis inicial prescrita de paricalcitol oral fue de 2-4 mcg tres veces por semana; el estudio de Coyne D et al demuestra la eficacia y la seguridad de este compuesto, tanto en el régimen trisemanal como diario en pacientes prediálisis, la dosis utilizada fue de 2 µg ó 4 µg trisemanal si los niveles de PTH eran  $\leq 500$  pg/ml ó  $\geq 500$  pg/ml respectivamente. Por su parte, el estudio de Ross et al llega a la misma conclusión en pacientes en

diálisis, la dosis se calculó en base a un modelo de simulación estadístico mediante la fórmula  $PTH_i/60$ , con un promedio de 3.9  $\mu\text{g}$  ó 7.6  $\mu\text{g}$  trisemanales según si la PTH era  $\leq$  ó  $>$  a 500 pg/ml respectivamente.<sup>17,18</sup> Los resultados obtenidos de este estudio difieren, dado que hubo 4 pacientes con 2  $\mu\text{g}$  trisemanales, a pesar de valores de PTH mayores a 500 pg/ml, y no se explica por los niveles de calcio ni de fósforo.

La media del tiempo transcurrido para el ajuste de dosis de paricalcitol oral fue de 9.8 meses, período mayor que el recomendado en la literatura, que va de 1-6 meses,<sup>6,17</sup> esto probablemente se debe a que, a nivel institucional se requiere de la aprobación por parte de comités para el ajuste de dosis.

Al realizar la comparación entre los niveles séricos de PTH, se obtiene que el promedio previo al tratamiento fue de 1016 pg/ml y a los 3 y 6 meses postratamiento fue de 815 pg/ml y 419 pg/ml respectivamente, lo que representa una reducción de un 20% y un 59% del valor basal, considerado estadísticamente significativo. Varios estudios prospectivos aleatorizados demostraron reducción  $\geq 30\%$  del valor basal de PTH tan temprano como a las 3 semanas de iniciado el tratamiento, y un gran porcentaje de pacientes consiguen reducciones consecutivas de esa magnitud.<sup>17-19</sup> En este estudio, la demora en el tiempo para el ajuste de dosis puede ser el motivo por el que no se obtuvo una reducción de  $\geq 30\%$  en la primera cuantificación de PTH.

Para evaluar la seguridad del paricalcitol oral se obtuvieron valores séricos de P y Ca y realizaron comparaciones previas y posteriores al tratamiento. Se observó un ligero aumento en los niveles de P posterior al tratamiento (0.08 mg/dl), el cual no es significativo ( $p = 0.899$ ). Situación similar se documentó en los niveles de Ca (0.59 mg/dl), nuevamente sin mostrar significancia estadística ( $p=0.513$ ). Lo anterior se explica por la activación selectiva del paricalcitol sobre las vías del receptor de vitamina D en la glándula paratiroides y en otros tejidos diferentes del hueso e intestino, minimizando así el riesgo de hipercalcemia e hiperfosfatemia.<sup>17</sup>

Al respecto, el estudio de Ong LM et al compara el paricalcitol oral con calcitriol oral en pacientes en diálisis en un período de 24 semanas, sin encontrar diferencia en los niveles de calcemia, sin embargo, el número de pacientes era pequeño (66).<sup>19</sup>

Este estudio tuvo un período de seguimiento de 6 meses, tiempo comparable con el de estudios clínicos publicados acerca del paricalcitol oral. Es un tratamiento que se introdujo recientemente en el arsenal terapéutico de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario en el HSJD. El seguimiento de estos pacientes a largo plazo permitirá seguir evaluando la eficacia y la seguridad de este fármaco en el tiempo.

## CAPÍTULO IV

### LIMITACIONES

## **CAPÍTULO IV**

### **LIMITACIONES**

1. La principal limitación del estudio deriva del número reducido de pacientes, probablemente debido a que es un fármaco de reciente introducción en el HSJD.
2. El estudio es realizado en un único centro hospitalario.
3. Otra de las limitaciones representa la demora en el inicio o en el ajuste de dosis del tratamiento, puesto que antes de su dispensación se requiere someter el medicamento a aprobación por parte de los comités.

# CAPÍTULO V

## CONCLUSIONES

## **CAPÍTULO V**

### **CONCLUSIONES**

1. La población en tratamiento con paricalcitol oral presenta una prevalencia del género masculino, con una edad media de 56 años; diabetes e hipertensión fueron las comorbilidades asociadas. La mayoría se encuentra en estadio 5 y con DPCA.
2. Los niveles séricos de PTH tras el inicio del tratamiento mostraron una disminución de 597 pg/ml, lo que corresponde a un 59%.
3. Se observó una elevación de 0.08 mg/dl en los niveles séricos de P respecto al valor basal, sin mostrar una significancia estadística.
4. El análisis de los niveles séricos de Ca mostró una elevación de 0.58 mg/dl del valor basal, sin llegar a ser significativo.
5. Tomando en consideración la magnitud del descenso en los niveles de PTH, el uso de paricalcitol oral mostró una significancia estadística en el tratamiento del HPTS. Además de su efectividad, resulta ser un fármaco seguro dado que no eleva de manera significativa los niveles de Ca y P.

## CAPÍTULO VI

### RECOMENDACIONES



## RECOMENDACIONES

1. En pacientes con ERC en estadio 5, y especialmente en diálisis, se deben monitorizar los niveles de P, Ca y PTH al menos de forma trimestral para detectar tempranamente hiperparatiroidismo secundario e iniciar tratamiento oportuno.
2. Al iniciar el tratamiento con paricalcitol oral se deben obtener controles de niveles de PTH cada 3 meses o menos, con el objetivo de realizar ajustes a la dosis y así poder llegar a rangos meta a la mayor brevedad posible.
3. Es recomendable que los trámites administrativos necesarios para la autorización del medicamento se puedan realizar de una manera más expedita, con el fin de reducir la demora en el tiempo para el ajuste del tratamiento.
4. Los resultados obtenidos a partir de este estudio serán de mucha utilidad al incorporarlos posteriormente a un estudio multicéntrico e idealmente comparativo, que permita evaluar la efectividad de este fármaco, así como el perfil de efectos adversos a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanyaolu A, Okorie C, Annan R, et al. Epidemiology and management of chronic renal failure: a global public health problem. *Biostatistics Epidemiol Int J.* (2018);1(1):11-6.
2. Evans PD, Taal MW. Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* agosto de 2015;43(8):450-3.
3. Fatt QK. Epidemiology of Chronic Kidney Disease. 1(1):3.
4. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic Kidney Disease and Its Complications. *Prim Care Clin Off Pract.* junio de 2008;35(2):329-44.
5. Bover J, Ureña-Torres P, Lloret MJ, Ruiz C, DaSilva I, Diaz-Encarnacion MM, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part II): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. *Expert Opin Pharmacother.* 2 de julio de 2016;17(10):1363-73.
6. Vicente-Torregrosa J, Bover J, Cannata Andía J, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.M.). *Nefrología* 2011;31 (Supl.1):3-32.
7. Brancaccio D, Bommer J, Coyne D. Vitamin D Receptor Activator Selectivity in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism: Understanding the Differences Among Therapies. *Drugs.* 2007;67(14):1981-98.
8. Rodríguez M, Rodríguez-Ortiz ME. Advances in pharmacotherapy for secondary hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother.* 24 de julio de 2015;16(11):1703-16.

9. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. Clin J Am Soc Nephrol. 1 de abril de 2011;6(4):913-21.
10. Dyer CA. Safety and tolerability of paricalcitol in patients with chronic kidney disease. Expert Opin Drug Saf. septiembre de 2013;12(5):717-28.
11. Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol Attenuates Renal Interstitial Fibrosis in Obstructive Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 15 de noviembre de 2006;17(12):3382-93.
12. Mittman N, Khanna R, Rani S, Chattopadhyay J, Avram MM. Paricalcitol therapy for secondary hyperparathyroidism in patients on maintenance hemodialysis previously treated with calcitriol: A single-center crossover study. Kidney Int. diciembre de 2006;70:S64-7.
13. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of Patients Undergoing Hemodialysis with Paricalcitol or Calcitriol Therapy. N Engl J Med. 31 de julio de 2003;349(5):446-56.
14. Mahon A. Epidemiology and classification of chronic kidney disease and management of diabetic nephropathy. European Endocrinology, 2006(2):33-36.
15. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Vol 3, issue 1, January (1) 2013.
16. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 42: S1-S202, 2003 (suppl 3)
17. Coyne D, Acharya M, Qiu P, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. American Journal of Kidney Diseases, Vol 47, No 2 (February), 2006: pp 263-276.
18. Ross EA, Tian J, Abboud H, et al. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. Am. J. Nephrol. 2008;28: 97-106.

19. Ong LM, Narayanan P, Goh HK, et al. Randomized controlled trial to compare the efficacy and safety of oral paricalcitol with oral calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrology* 18 (2013) 194-200.

ANEXOS

## ANEXO N° 1

Instrumento de Recolección de Datos paciente en tratamiento con paricalcitol oral

### Parte 1. Identificación

Numero de Paciente \_\_\_\_\_

Sexo: Hombre (1) \_\_\_\_\_ Mujer (2) \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: (dd-mm-aa): \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

### Parte 2. Historia Médica del Paciente

Hipertensión arterial                      Si \_\_\_\_\_                      No \_\_\_\_\_

Diabetes mellitus                      Si \_\_\_\_\_                      No \_\_\_\_\_

Enfermedad tiroidea                      Si \_\_\_\_\_                      No \_\_\_\_\_

Enfermedad arterial coronaria                      Si \_\_\_\_\_                      No \_\_\_\_\_

Enfermedad renal crónica

Tiempo de diagnóstico (meses):

Estadio ERC al diagnóstico:

3 \_\_\_\_\_                      4 \_\_\_\_\_                      5 \_\_\_\_\_

¿Está recibiendo terapia de sustitución renal?

Si \_\_\_\_\_                      No \_\_\_\_\_

Hiperparatiroidismo secundario

Valor de PTH:

Tiempo de tratamiento (meses):